

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Aktivasi koagulasi dan fibrinolitik merupakan bagian dari sistem hemostasis dalam upaya menjaga homeostasis tubuh terhadap terjadinya perdarahan atau trombosis.<sup>1</sup> Trombosis merupakan proses pembentukan massa abnormal di dalam dinding pembuluh darah, yang berasal dari komponen-komponen darah. Massa abnormal itu disebut trombus, dan apabila trombus ini terlepas dari pembuluh darah disebut emboli. Tromboemboli dapat terjadi pada pembuluh darah arteri dan vena.<sup>2</sup>

Tromboemboli vena atau yang dikenal dengan *Venous thromboembolism* (VTE) adalah suatu keadaan terbentuknya trombus di dalam pembuluh darah vena. *Venous thromboembolism* bermanifestasi sebagai *Deep vein thrombosis* (DVT) atau *Pulmonary embolism* (PE).<sup>1,2</sup> *Deep vein thrombosis* merupakan kondisi di mana trombus terbentuk pada vena dalam terutama di tungkai bawah dan inguinal. Bekuan darah dapat menghambat darah dari tungkai bawah kembali ke jantung. Apabila sebagian dari bekuan lepas, berjalan melewati sistem vena, dan menuju pembuluh darah di paru-paru akan mengakibatkan PE yang dapat berakibat kematian mendadak. Oleh sebab itu VTE dikenal dengan *silent killer* dalam menyebabkan kematian.<sup>2,3</sup>

*Venous thromboembolism* merupakan penyakit trombosis terbanyak sesudah infark miokard dan stroke.<sup>2,3</sup> Di Amerika Serikat, VTE merupakan penyebab kematian terbanyak dengan kejadian DVT sebanyak 200.00 kasus baru

tiap tahun dan sekitar 60% diantaranya merupakan PE dengan risiko kematian sekitar 30% dalam 30 hari.<sup>4</sup> Di Australia, angka kejadian DVT sekitar 30.000 orang setiap tahunnya dan 2000 kematian diantaranya disebabkan oleh PE.<sup>5</sup>

Faktor risiko yang dapat meningkatkan kejadian VTE diantaranya usia lanjut, keganasan, riwayat VTE sebelumnya, imobilisasi, obesitas, pemakaian estrogen, dan operasi ortopedi besar.<sup>6</sup> Kejadian VTE pada bedah ortopedi lebih tinggi dari pada bedah umum. Pada bedah umum kejadian VTE sekitar 20% sedangkan pada bedah ortopedi kejadiannya dapat meningkat sampai 50%. Pada pasien bedah ortopedi tanpa profilaksis kejadian VTE sekitar 45% dengan angka mortalitasnya sekitar 30% dalam 3 bulan sesudah operasi, sedangkan pada pasien yang mendapat antikoagulan profilaksis dapat menurunkan risiko VTE sekitar 1,5%.<sup>5,6</sup>

Operasi ortopedi besar terutama yang melibatkan ekstremitas bawah yaitu operasi penggantian sendi panggul (*Total Hip Replacement*, THR) atau lutut (*Total Knee Replacement*, TKR) merupakan risiko tinggi VTE dengan kejadian DVT 50-60% dan PE 0,4-12,9%. *Venous thromboembolism* pada pasien yang menjalani operasi TKR dan THR sering bersifat asimtomatis, gejalanya baru dapat terdeteksi 6-8 minggu sesudah operasi ortopedi.<sup>7,8</sup>

Pada studi *Multinational Assessment of the Incidence of Deep-vein thrombosis in Asia* (AIDA) yang dilakukan di negara Asia melibatkan 7 negara (Cina, Indonesia, Korea, Malaysia, Filipina, Taiwan, dan Thailand) studi ini meneliti 295 pasien dengan operasi THR dan TKR tanpa profilaksis didapatkan kejadian DVT sebanyak 41%.<sup>9</sup> Pada studi kohort *Surgical Multinational Asian*

*Registry in Thrombosis* (SMART) yang meneliti 326 pasien yang menjalani operasi TKR dan THR tanpa tromboprofilaksis didapatkan DVT 119 pasien. Penelitian ini menyimpulkan kejadian DVT sangat tinggi pada pasien sesudah bedah ortopedi.<sup>10</sup>

Kejadian VTE pada bedah ortopedi di Indonesia belum banyak laporannya, karena gejalanya asimtomatis. Di Indonesia penelitian Hartono (2011) mendapatkan kejadian VTE pada bedah ortopedi besar (TKR dan THR) ditemukan 32,6% DVT diperiksa satu bulan setelah operasi dengan menggunakan *Ultrasonografi doppler*.<sup>7</sup> Penelitian Fuji di Jepang (2008) mendapatkan kejadian VTE 23%-42% pasien THR tanpa profilaksis.<sup>11</sup> Previtali (2011) mendapatkan kejadian VTE pada pasien TKR dan THR sekitar 40%-60% terdeteksi dalam waktu 2 minggu sesudah operasi.<sup>12</sup> Watanabe (2011) pada studi prospektif pada 71 pasien yang menjalani TKR mendapatkan 51% pasien mengalami DVT dalam waktu 3 bulan sesudah operasi ortopedi.<sup>13</sup>

Pembentukan trombus vena merupakan suatu proses keseimbangan antara efek rangsangan trombogenik dengan berbagai mekanisme protektif. Faktor-faktor yang mempengaruhi keseimbangan ini berimplikasi pada patogenesis trombosis vena yang dikenal dengan trias *Virchow* yang meliputi kerusakan pembuluh darah, hiperkoagulabilitas, dan stasis vena.<sup>2,14,15</sup> Pada operasi ortopedi TKR dan THR ada beberapa tahapan operasi yang berisiko untuk terjadinya keadaan protrombotik. Tahapan - tahapan tersebut meliputi cedera otot, manipulasi tulang, pemasangan *tourniquet* selama operasi TKR, pemasangan *prothese* sendi dan imobilisasi sesudah operasi, semua hal tersebut berisiko terjadinya trombosis sesudah operasi.<sup>16,17</sup>

Selama operasi besar ortopedi seperti THR dan TKR, trauma besar pada otot dan tulang tidak bisa dihindari. Kerusakan pembuluh darah akibat cedera otot menyebabkan dikeluarkannya *Tissue factor* (TF) selanjutnya mengaktivasi jalur koagulasi, yang akan menyebabkan terbentuknya fibrin. Selain itu kerusakan pembuluh darah akibat cedera otot akan menyebabkan dikeluarkannya PAI-I oleh sel endotel. *Plasminogen activator inhibitor-1* merupakan inhibitor utama dari jalur fibrinolitik, yang menghambat jalur fibrinolitik. Pada bedah ortopedi terjadi kerusakan pembuluh darah yang banyak sehingga menyebabkan peningkatan jumlah PAI-1 yang dihasilkan. Peningkatan inhibitor fibrinolitik PAI-1 ini akan menekan jalur fibrinolitik sehingga menyebabkan keadaan hipofibrinolitik pada bedah ortopedi. Hipofibrinolitik merupakan salah satu mekanisme terjadinya VTE pada bedah ortopedi.<sup>16,17,18</sup>

Hiperkoagulasi pada bedah ortopedi terjadi akibat kerusakan mekanik pada manipulasi tulang selama operasi dan pemasangan *prothese* sendi juga akan mengaktivasi jalur koagulasi melalui pengeluaran TF yang dirangsang oleh sitokin inflamasi.<sup>16,17,18</sup> Bitar *et al* (2015) pada waktu pemasangan *prothese* sendi terjadi pengeluaran sitokin inflamasi seperti *interleukin-1* (IL-1), IL-6, IL-8, IL-10, IL-11 and TNF- akibat respon dari sisa (debris) *prothese* yang selanjutnya akan mengaktivasi sistem koagulasi melalui TF.<sup>19</sup>

Stasis vena merupakan faktor risiko terjadinya VTE pada bedah ortopedi. Stasis vena ini terjadi akibat pemasangan *tourniquet* selama operasi TKR dan imobilisasi sesudah operasi. Stasis lokal akan mengaktivasi faktor hemostasis (sitokin dan mediator inflamasinya), dan interaksi sel darah dalam sirkulasi dengan endotelium bertanggung jawab untuk hipoksia lokal yang merupakan



salah satu mekanisme utama aktivasi sel endotel sehingga terjadi pengeluaran TF sehingga akan mengaktivasi sistem koagulasi yang menyebabkan keadaan hiperkoagulasi.<sup>12,18</sup>

Hiperkoagulasi dan hipofibrinolitik yang terjadi pada bedah ortopedi merupakan mekanisme terjadinya VTE pada bedah ortopedi, hal ini juga dibuktikan oleh beberapa penelitian. Penelitian Eriksson (1991) menyatakan terjadi hipofibrinolitik pada pasien yang menjalani operasi THR dan TKR akibat dari peningkatan inhibitor PAI-1 sehingga menghambat sistem fibrinolitik.<sup>17</sup> Menurut Previtali (2011) mekanisme VTE pada pasien bedah ortopedi merupakan kombinasi dari statis aliran darah terutama pada ekstremitas bawah dan akumulasi dari TF akibat kerusakan dinding pembuluh darah yang akan mengaktivasi kaskade koagulasi.<sup>12</sup> Mekanisme VTE bedah ortopedi akibat dari stasis vena dan kerusakan pembuluh darah. Stasis vena akibat dari imobilisasi sesudah operasi dan oklusi vena femoralis selama operasi akibat dari pemasangan tourniquet pada TKR.<sup>12,17,18</sup>

Deteksi dini VTE pada bedah ortopedi dapat dilihat melalui aktivitas koagulasi dan fibrinolitik. Aktivitas koagulasi dapat dilihat melalui marker koagulasi seperti *Protrombin fragmen 1+2* (F1+2), *Thrombin kompleks antitrombin* (TAT) sedangkan aktivitas fibrinolitik dapat dilihat melalui marker fibrinolitik seperti D-dimer dan PAI-1. Pada bedah ortopedi aktivitas koagulasi dan fibrinolitik dapat dilihat melalui marker koagulasi dan marker fibrinolitik yang sering digunakan adalah F1+2 dan PAI-1.<sup>20</sup>

*Protrombin fragmen 1+2* merupakan peptida yang dilepaskan pada saat aktivasi protrombin menjadi trombin. Aktivasi protrombin berperan faktor Xa, faktor Va, kalsium, dan *platelet phospholipid surface*. *Protrombin fragmen 1+2* dibentuk sewaktu pembentukan trombin melalui dua cara yaitu pertama protrombin dipecah menjadi protrombin 2 dan F1+2, dan cara kedua adalah protrombin dipecah menjadi meizotrombin yang masih mengandung F1+2, dan kemudian menjadi trombin dengan membebaskan F1+2. Reikeras (2014) menyatakan F1+2 merupakan penanda sensitif sebagai tes skrining non-invasif untuk menyingkirkan VTE sesudah operasi ortopedi.<sup>20</sup> Pada penelitian Bern (2015) membandingkan kadar F1+2 pada pasien TKR dan THR sebelum dan sesudah operasi pada kelompok yang tidak diberi antikoagulan profilaksis terjadi peningkatan yang signifikan F1+2 pada hari ke 3 sesudah operasi dari 200-400 pmol/L dengan  $p < 0,001$ , sedangkan pada kelompok dengan profilaksis terjadi penurunan kadar F1+2.<sup>21</sup> Pada operasi ortopedi THR dan TKR, kombinasi stasis vena hipoksia lokal, trauma lokal pada pembuluh darah dan tulang menyebabkan pelepasan TF yang dapat menyebabkan aktivasi sistem koagulasi yang dapat dilihat melalui peningkatan kadar F1 + 2 dan TAT.<sup>20,21</sup>

Aktivitas fibrinolitik dapat dilihat melalui marker fibrinolitik PAI-1. *Plasminogen activator inhibitor -1* adalah inhibitor utama dari sistem fibrinolitik dihasilkan pada waktu terjadinya inflamasi akibat kerusakan endotel pembuluh darah. Penelitian Yukizawa (2012) membandingkan aktivitas inhibitor fibrinolitik (PAI-1) sebelum operasi ortopedi (TKR dan THR) dibandingkan sesudah operasi didapatkan peningkatan signifikan PAI-1 dengan  $p < 0.05$  pada hari ke 3 sesudah operasi.<sup>22</sup> Inaba (2014) menyatakan pada bedah ortopedi terjadi peningkatan

inhibitor fibrinolitik PAI-1 akibat dari kerusakan pembuluh darah sehingga menyebabkan keadaan hipofibrinolitik.<sup>23</sup>

Dari beberapa penelitian diatas dapat dilihat bahwa pada bedah ortopedi terjadi suatu keadaan hiperkoagulasi dan hipofibrinolitik, yang dibuktikan dengan peningkatan aktivitas koagulasi dan fibrinolitik melalui peningkatan kadar F1+2 dan PAI-1. Pada penelitian Borgen (2013) ini, berusaha membandingkan aktivitas koagulasi dan fibrinolitik pada pasien yang menjalani bedah ortopedi dan didapatkan peningkatan yang sama antara aktivitas koagulasi dan fibrinolitik sesudah operasi ortopedi dengan nilai  $p < 0.001$  tanpa profilaksis sehingga penelitian ini merekomendasikan untuk pemeriksaan marker koagulasi F1+2 dan fibrinolitik untuk skrining awal VTE pada bedah ortopedi.<sup>24</sup>

Bedah ortopedi merupakan faktor risiko tinggi untuk terjadinya VTE. *Venous thromboembolism* pada bedah ortopedi dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi dan pencegahan, diagnosis dan penatalaksanaanya harus bersifat multidisiplin ilmu. Di Amerika Serikat pasien yang menjalani bedah ortopedi sudah diberikan profilaksis berupa antikoagulan untuk pencegahan VTE. *American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines* merekomendasikan pemberian tromboprofilaksis pada pasien bedah yang menjalani TKR dan THR dimulai 12-24 jam sesudah operasi. Di negara Eropa tromboprofilaksis dimulai 12 jam sebelum bedah ortopedi. Namun di Asia termasuk di Indonesia penggunaan atikoagulan profilaksis terhadap DVT pada TKR dan THR tetap masih kontroversial, salah satu alasannya efikasi, efek samping pendarahan dan belum adanya data kejadian VTE pada bedah ortopedi.<sup>25,26</sup>

*Venous thromboembolism* pada bedah ortopedi terjadi akibat keadaan hiperkoagulasi dan hipofibrinolitik yang dapat dibuktikan melalui *marker* koagulasi dan fibrinolitik. Oleh sebab itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat peningkatan aktivitas koagulasi F1+2 dan inhibitor fibrinolitik PAI-1 pada pasien yang menjalani bedah ortopedi.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat peningkatan aktivitas koagulasi dan inhibitor fibrinolitik pada pasien yang menjalani bedah ortopedi.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan Umum : Untuk mengetahui aktivitas koagulasi dan inhibitor fibrinolitik pada pasien yang menjalani bedah ortopedi.

Tujuan Khusus:

1. Untuk mengetahui aktivitas koagulasi F1+2 pada pasien yang menjalani bedah ortopedi.
2. Untuk mengetahui aktivitas inhibitor fibrinolitik PAI-1 pada pasien yang menjalani bedah ortopedi.

## **1.4 Hipotesis Penelitian**

Terdapat peningkatan aktivitas koagulasi dan inhibitor fibrinolitik pada pasien yang menjalani bedah ortopedi.

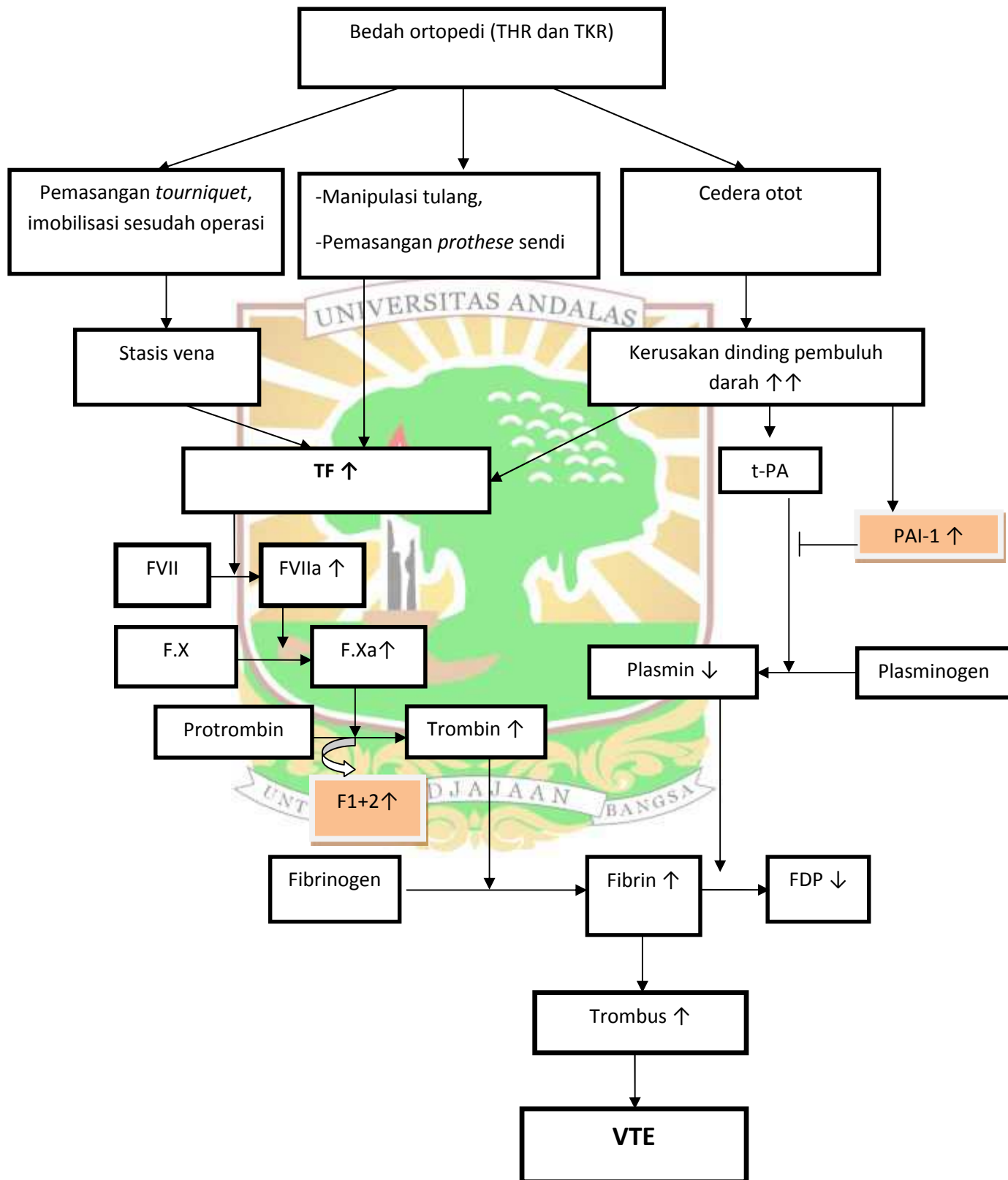


### 1.5 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang keadaan hiperkoagulasi dan hipofibrinolitik pada pasien yang menjalani bedah ortopedi.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk pemeriksaan F1+2 dan PAI-1 pada pasien yang akan menjalani bedah ortopedi.



## 1.6 Kerangka Konseptual



## Keterangan

Pada pasien yang menjalani operasi ortopedi THR dan TKR terdiri dari beberapa tahapan- tahapan selama operasi yang berisiko untuk terjadinya keadaan hiperkoagulasi dan hipofibrinolitik. Tahapan – tahapan tersebut terdiri dari cedera otot, manipulasi tulang, pemasangan *prothese* sendi, dan stasis vena akibat pemasangan *tourniquet* dan imobilisasi sesudah operasi. Cedera otot selama operasi menyebabkan kerusakan dinding pembuluh darah yang selanjutnya merangsang aktivasi koagulasi berupa pengeluaran TF. Aktivasi koagulasi juga dicetuskan pada saat manipulasi tulang, dan pemasangan *prothese* sendi dengan pengeluaran TF. Stasis vena akan menyebabkan aktivasi pada kaskade koagulasi oleh TF dengan mengaktifkan F.X menjadi F.Xa, selanjutnya F.Xa akan mengubah protrombin menjadi trombin dengan melepaskan F1+2. Trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Disamping itu jalur fibrinolitik juga akan diaktifkan akibat kerusakan pembuluh darah. Kerusakan pembuluh darah yang banyak akan menghasilkan peningkatan PAI-1, yang dapat menghambat kerja t-PA sehingga perubahan plasminogen menjadi plasmin terhambat. Hal tersebut menyebabkan plasmin tidak dapat memecah fibrin sehingga terbentuk fibrin yang akan menyebabkan peningkatan pembentukan trombus yang berisiko terjadinya VTE.

